



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”
DIN REPUBLICA MOLDOVA

Imunologia transplantului

Brocovschi Victoria

Conf.univ, Disciplina Pneumologie și Alergologie

Transplantul

- Transplantul = înlocuirea totală sau parțială a unui organ/țesut bolnav cu un alt organ/țesut funcțional (sănătos) provenit de la un donator.
- Organul sau țesutul transplantat poartă numele de grefă, beneficiarul unui transplant este numit primitor (sau recipient).
- Organele sau țesuturile pot proveni de la donator viu sau donator decedat (în moarte cerebrală).

Imunitatea de transplant

- Transplantul este o procedură clinică importantă
- Transplantul a fost utilizat pentru înlocuirea organelor care au pierdut funcția
- Transplantul este singura formă de tratament pentru cele mai multe dintre bolile aflate în fază terminală
- Transplantul s-a dovedit a fi un instrument de studiu/înțelegere a mecanismelor imune – MHC a fost pentru prima dată descris în contextul transplantării

Organul transplantat	Exemple de boală
Corneea	Keratoconus, distrofii, keratite
Rinichi	Insuficiență renală terminală
Inimă	Insuficiență cardiacă
Plămâni/Inimă-plămâni	Hipertensiune pulmonară, fibroză chistică
Ficat	Cancer, ciroză, atrezie biliară
Celule stem (MOH/sânge periferic)	Leucemie, imunodeficiențe
Piele (autograft)	Arsuri
Pancreas	Diabet zaharat
Insule pancreatice	Diabet zaharat
Intestin subțire	Cancer, insuficiență intestinală
Celule neuronale	Boală Parkinson
Celule stem hematopoietice	Multe afecțiuni

În 1905 - primul transplant reușit - transplant de cornee.

În 1954 - primul transplantul de rinichi de succes între doi gemeni.

În 1967 - primul transplant de cord la om.

Imunitatea de transplant

- Cel mai mare obstacol pentru transplant rămâne sistemul imun
- În mod normal sistemul imun va urmări să distrugă orice structură străină (*non-self*)
- Celulele *non-self* vor fi recunoscute imediat, prin recunoașterea antigenelor membranare MHC, codificate de genele complexului major de histocompatibilitate
- Multiple mecanisme și căi de combatere a *non-self*
- Aceste mecanisme sunt implicate în respingerea/rejetul organelor transplantate, ele fiind recunoscute ca *non-self* de către sistemul imun al recipientului

Tipuri de transplant

- **Homotransplant** (*alogrefă*) este un transplant între doi indivizi din aceeași specie, dar diferiți genetic
- **Autotransplant** (*autogrefă*) – de la/la același individ (piele, os, păr, transplant medular)
- **Izotransplant** (*singenic*) – între doi indivizi identici genetic (gemeni monoziți)
- **Alotransplant** – între doi indivizi diferiți genetic, dar din aceeași specie
- **Heterotransplant** (*xenotransplant*) – între indivizi din două specii diferite

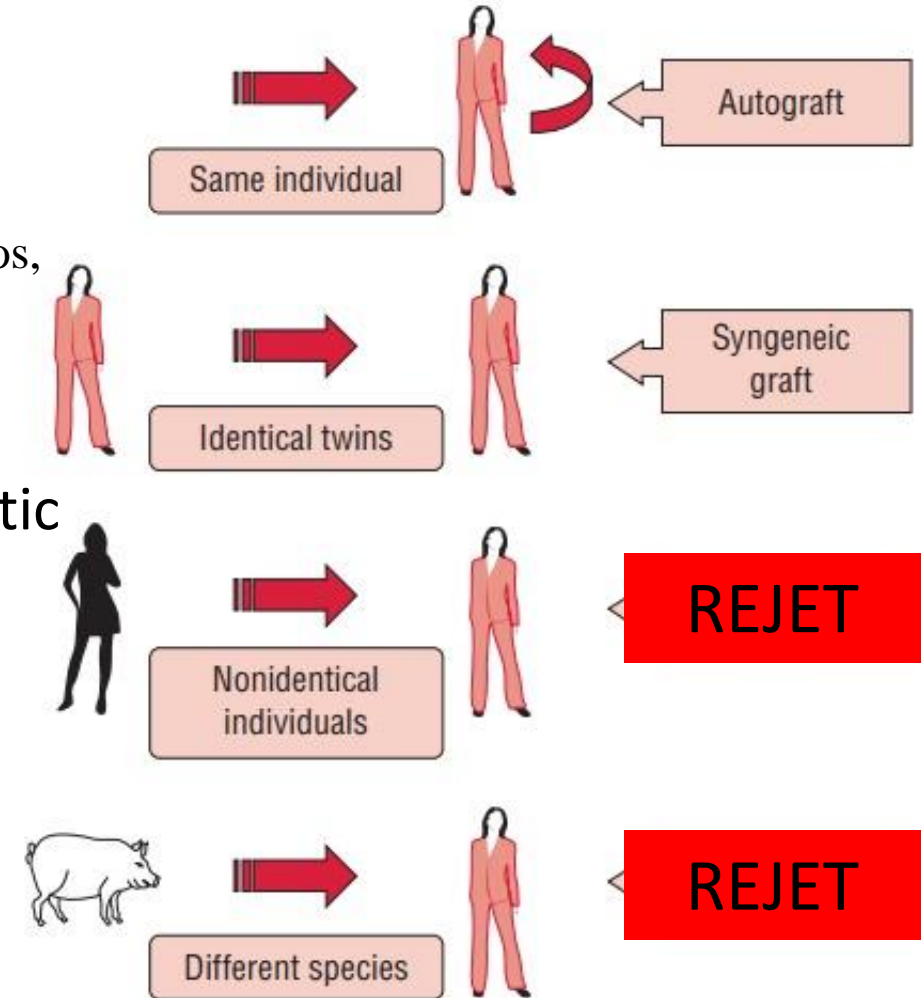


FIG. 21-1. Grafts in transplantation.

Imunitatea de transplant

- Varietatea de răspunsuri imune în funcție de interacțiunile dintre sistemul imun al recipientului și antigenele donatorului:

Tipul de Grefă	Originea Grefei	Numele Grefei	Tipul de Antigen	Tipul de răspuns imun stimulat
Autologă	Același individ	Autogrefă	Autoantigen	În mod normal niciunul; stimulat anormal în boli autoimune
Singeneică	Individ identic genetic, de exemplu frațele geamăn	Izogrefă	Izo-antigen	Izo-imunizare
Alogenică	Individ identic genetic din aceeași specie	Alogrefă	Alo-antigen	Alo-imunizare
Xenogeneică	Individ identic genetic din specie diferită	Xenogrefă	Xeno-antigen	Xeno-imunizare

Imunitatea de transplant

- În mod normal sistemul imun va urmări să distrugă orice structură străină (*non-self*). Celulele *non-self* vor fi recunoscute imediat, prin recunoașterea antigenelor membranare MHC, codificate de genele complexului major de histocompatibilitate.
- Polimorfismul genelor ce codifică complexul MHC este extrem de mare și face practic imposibilă existența a două persoane identice din punct de vedere al antigenelor MHC (excepție gemenii univitelini)

Legitățile esențiale ale transplantului:

- transplanturile sunt acceptate între membrii aceleiași specii, înrudiți genetic: cosanguini, identici genetic (gemeni identici);
- transplanturile sunt refuzate între membrii aceleiași specii care nu sunt identici genetic (haplotip diferit);
- transplanturile de la un părinte (cu haplotip A sau B) sunt acceptate pentru descendenții lor cu același haplotip (A sau B).

Antigene de transplant

- Antigenele responsabile pentru declanșarea răspunsului imun împotriva unui transplant se numesc *antigene de transplant* (sau *aloantigene*).

Deosebim 3 tipuri de antigene:

- antigene de grup sanguin
- antigene de histocompatibilitate majore
- antigene de histocompatibilitate minore

Antigenele de histocompatibilitate

- La om, MHC se numește sistemul antigen leucocitar uman (HLA);
- Funcția fiziologică a moleculelor MHC este aceea de prezentare a antigenelor limfocitelor T (limfocitele T recunosc antigenele doar dacă sunt prezentate într-un complex alături de molecule MHC);
- tipul I de MHC este responsabil de prezentarea de antigene intracelulare (antigene virale, tumorale sau antigene self) limfocitele CD8+;
- clasa II de MHC prezintă antigene extracelulare (antigene bacteriene) limfocitele CD4+.

Condiții pentru stabilirea compatibilității pre-transplant

Antigene de transplant

I. Compatibilitate după grupele de sânge (AB0) (*incompatibilitatea minoră și majoră*)

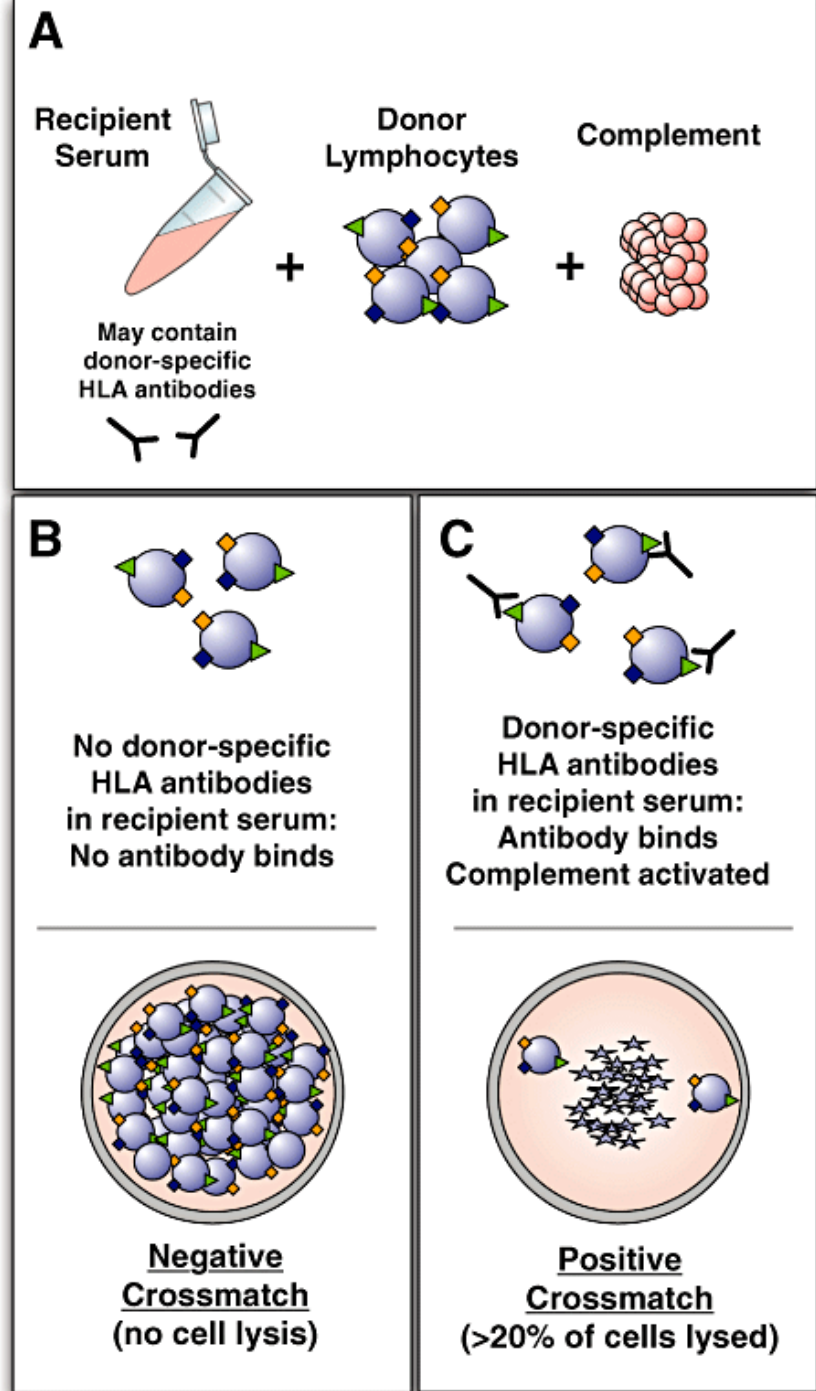
II. Compatibilitatea HLA (tipizarea HLA-A, HLA-B, HLA-DR) - genotiparea HLA

Condiții pentru compatibilitate

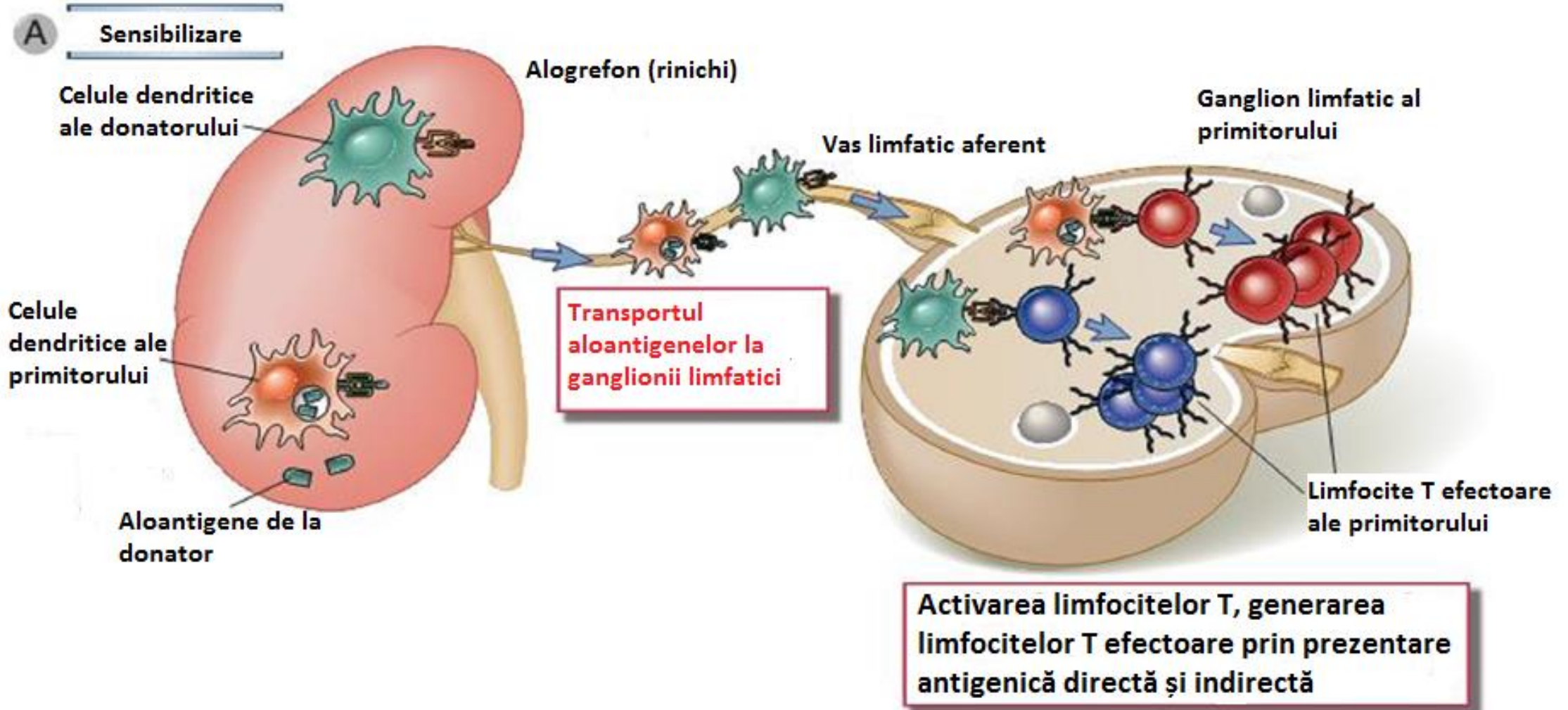
Se testează cel puțin 3 locusuri: HLA-A; HLA-B; HLA-DR, 6 Ag HLA, dintre care cel puțin 4 Ag trebuie să fie similare, condiție obligatorie în transplantologie

III. Absența în serul pacientului a unor Ac anti-donator (testul *cross-match*) (testarea sanguină încrucișată) constă în detectarea Ac preformați în serul recipientului împotriva Ag HLA de pe suprafața limfocitelor. Este o tehnică de citotoxicitate dependentă de complement, care apreciază compatibilitatea sau incompatibilitatea serologică între donator și recipient

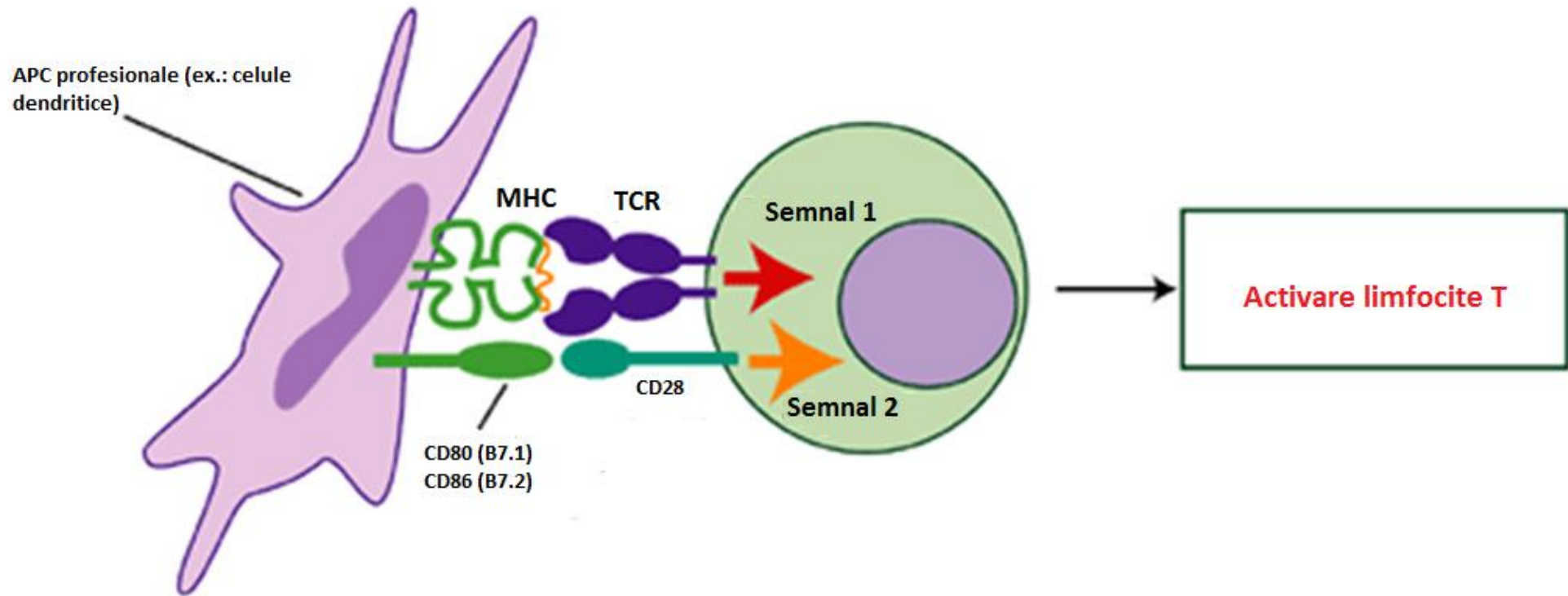
testul *cross-match*



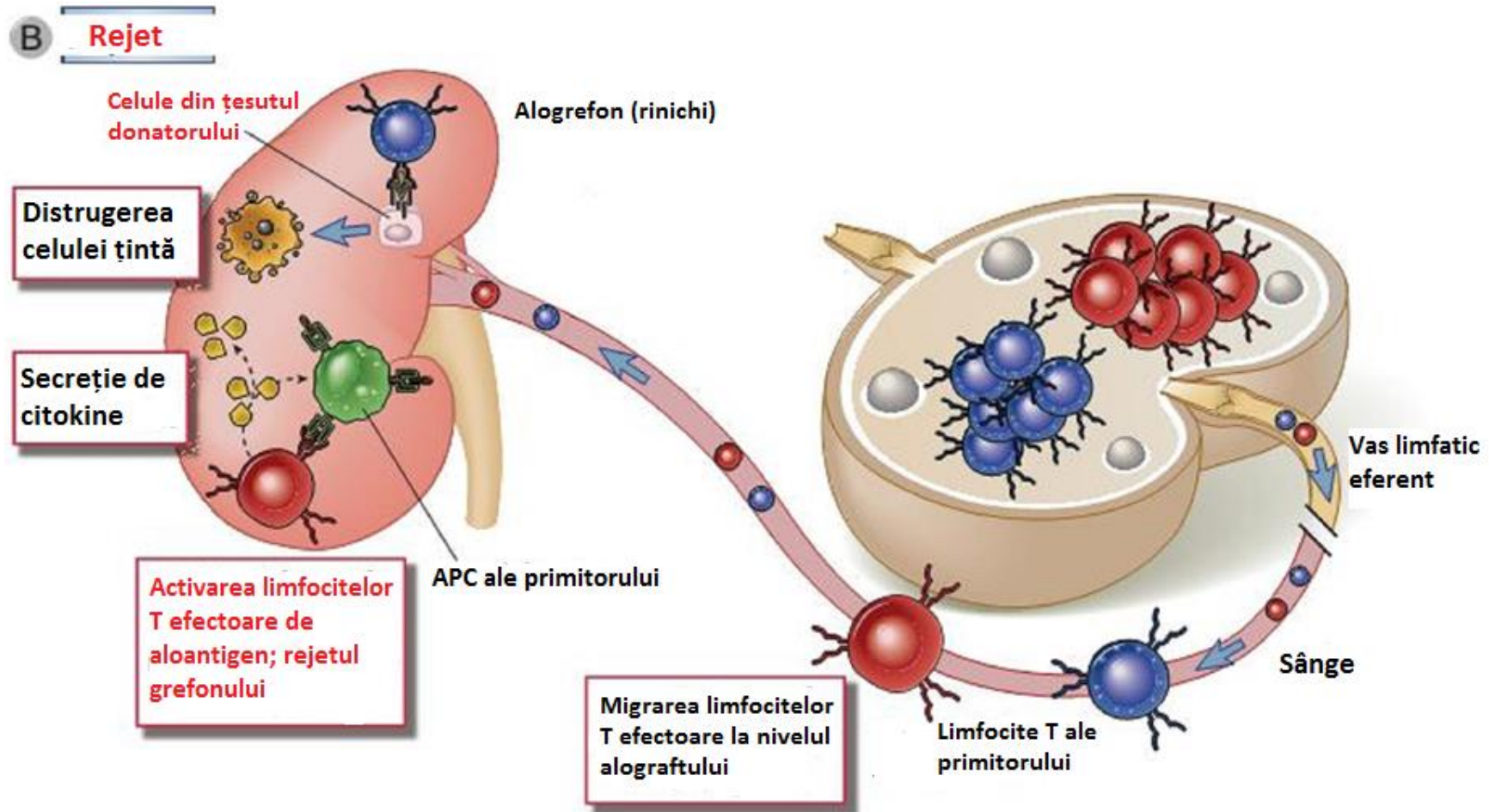
Activarea limfocitelor T aloreactive



Activarea limfocitelor T aloreactive



Distrugerea alograftului (rejetul de grefă)



Tipuri de rejet al grefei – Mecanisme efectoare

Rejet hiperacut – apare la câteva minute/ore de la transplant și este mediat în principal de anticorpi

Rejet acut – apare la câteva zile/săptămâni și este inițiat de limfocite T aloreactive

Rejetul cronic – apare la luni/ani de la transplant

Tipuri de rejet al grefei – Mecanisme efectoare

- O gazdă imunocompetentă recunoaște antigenele străine din țesuturile grefate și generează un răspuns imun, ceea ce va duce cu timpul la respingerea grefei (*reacția gazdei împotriva grefei*).
- Pe de altă parte, dacă gazda este imunocompromisă, atunci LT grefate, imunocompetente, recunosc antigenele străine din țesutul gazdă și provoacă *reacția grefei-contra-gazdei*.
- Durata supraviețuirii grefei descrește în ordinea: autogrefă - izogrefă - alogrefă - xenogrefă.
- Rejetul grefei este un proces alcătuit din mai multe etape:
 - recunoașterea aloantigenului,
 - activarea limfocitelor,
 - expansiunea clonală a limfocitelor T
 - inflamația cu respingerea grefei.

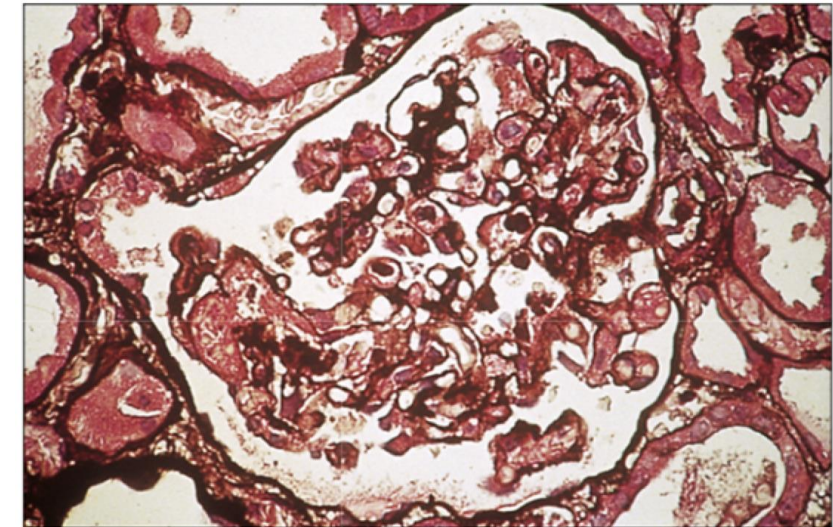
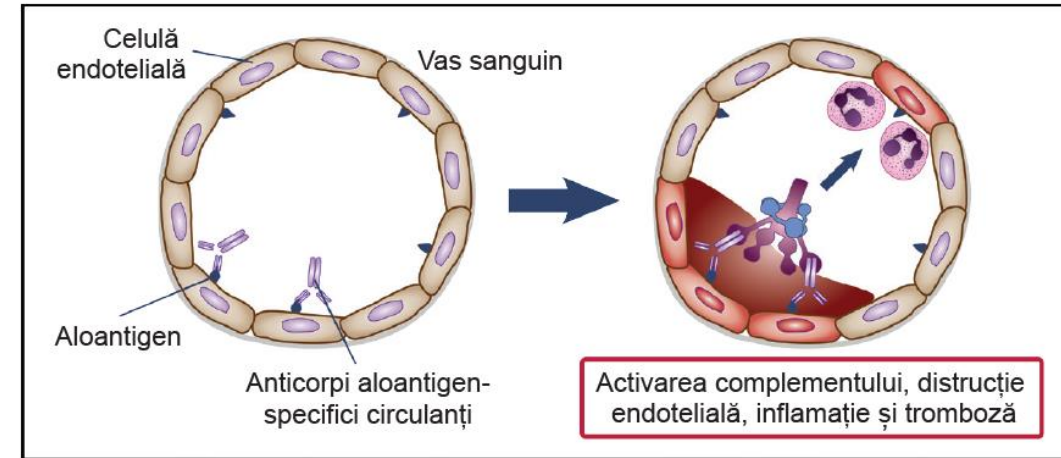
Rejetul hiperacut

Este cea mai severă formă de respingere a grefei

Apare la câteva minute/ore de la transplant

Recipientul are anticorpi pre-formați, care sunt reactivi cu țesutul donatorului

- A fost sensibilizat la moleculele MHC ale donatorului prin transplante anterioare, transfuzii repetate de sânge, graviditate
- Poate avea în mod natural anticorpi pre-formați (ca rezultat al incompatibilității de grup sanguin ABO)
- → se leagă de celulele endoteliale vasculare, → induc un răspuns imun efector prin activarea complementului, moartea celulelor endoteliale sau activarea acestora,
- → declanșează un răspuns inflamator agresiv cu creșterea permeabilității vasculare, coagulare intravasculară și distrugerea organului transplantat.



Rejet hiperacut. Necroza extensivă a capilarelor glomerulare asociată cu hemoragie interstițială masivă, la 24-48h de la transplant (HE, x200)

Rejetul hiperacut

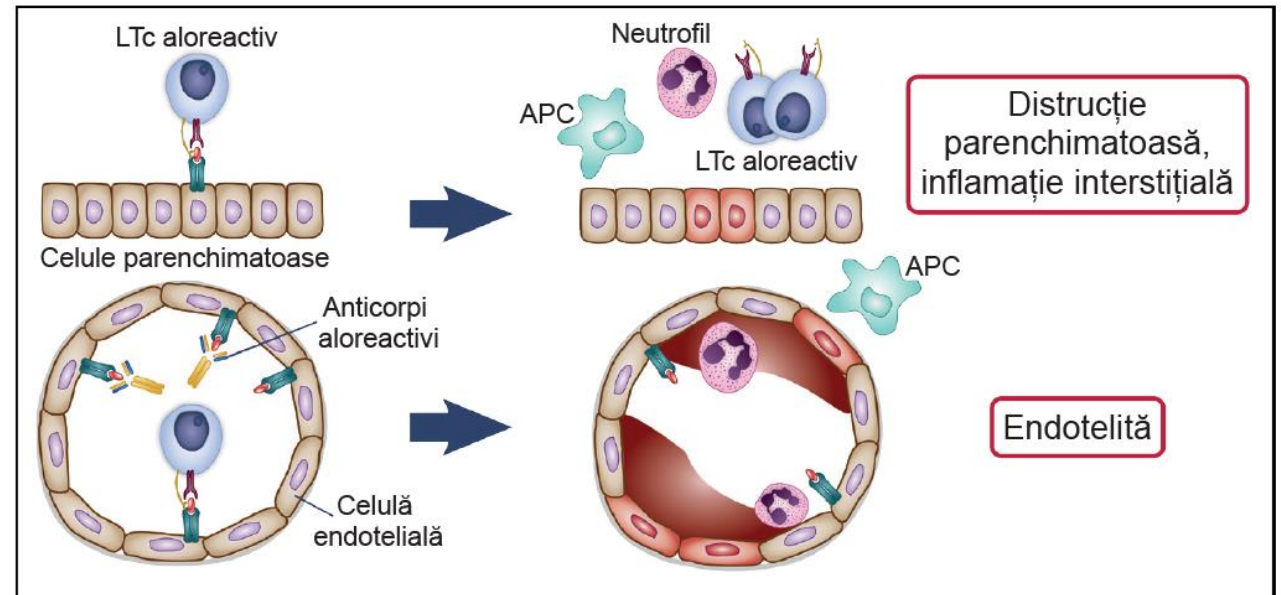
- **În transfuziile de sânge incompatibil** fenomenul debutează în decurs de câteva minute de la inițierea transfuziei și se datorează Ac preformați de clasa IgM (izohemaglutinine), care se găsesc în cantități mari în serul primitorului.
- Clinic se manifestă prin hTA până la colaps, dureri în regiunea lombară din cauza acumulării și blocării capilarelor glomerulare cu eritrocitele aglutinate, hemoliză masivă, febră.
- Situația poate fi evitată prin administrarea (transfuzia) de sânge compatibil ABO.

- **În transplantul de organe** rejetul se poate declanșa peste câteva zile.
- Cauza acestui tip de rejet sunt anticorpii preformați, de obicei de clasa IgG (apăruți și existenți în serul primitorului în rezultatul transfuziilor de sânge repetate, sarcinilor multipare sau transplanturilor anterioare), care în cazul grefelor de rinichi pătrund în capilarele din cortexul renal transplantat, se fixează de endoteliul vascular, activează complementul și, prin eliberarea de factori chemotactici, atrag neutrofilele, trombocitele care aglutinează și aderă la peretele vascular; de asemenea are loc activarea sistemului de coagulare.
- Toate aceste mecanisme provoacă obstrucția vaselor de sânge din grefă cu hipoperfuzie, necroză și rejet.

- **Rejetul hiperacut nu răspunde la tratamentul imunosupresiv.**

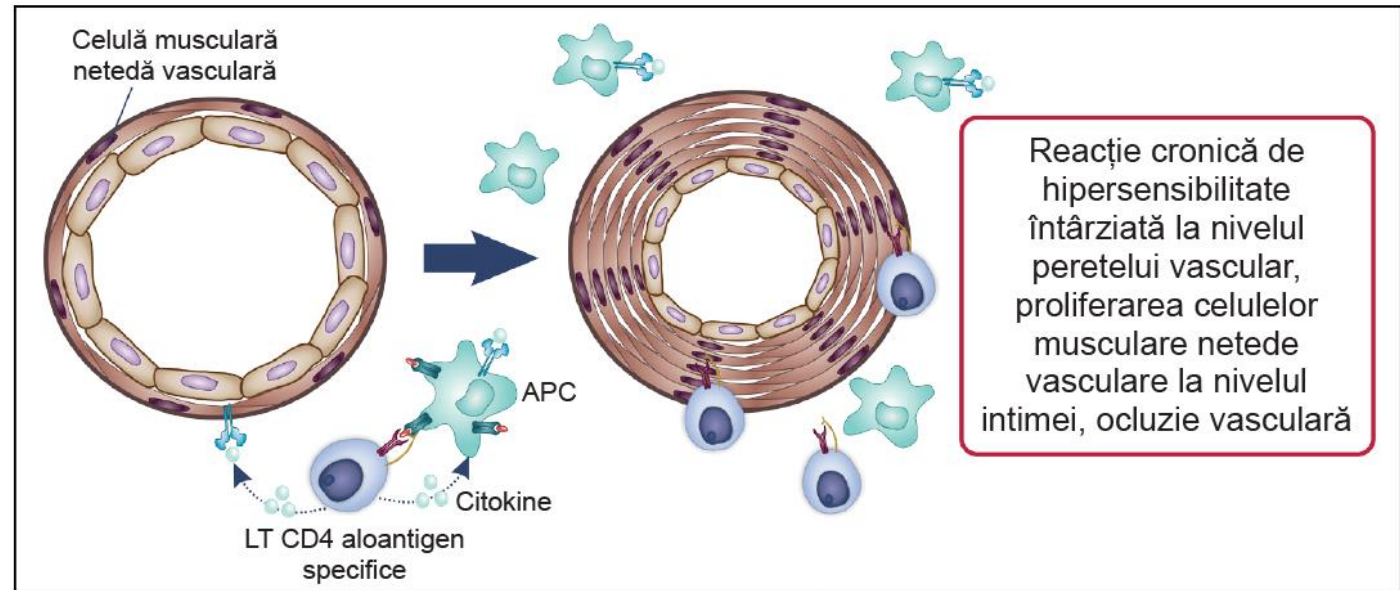
Rejetul acut

- Este determinat de **activarea LT alospecifice**, capabile să distrugă grefonul
- Rejetul acut este procesul de distrugere a parenchimului organului transplantat și a vaselor de sânge, mediat de LT aloreactive și de anticorpi
- **LT citotoxice (CD8+) aloreactive** cu celulele endoteliale și parenchimotoase mediază injuria tisulară
- Pot participa și anticorpi aloreactivi formați ulterior transplantului → injuria vasculară



Rejetul cronic

- În rejetul cronic, lezarea fibrelor musculare netede vasculare va provoca proliferarea celulară și ocluzie luminală.
- Se datorează reacțiilor cronice de hipersensibilitate de tip întârziat la aloantigene de la nivelul peretelui vascular.



Boala grefă contra gazdă (*graft versus host disease*, GvHD)

Apare la pacienții transplantați care sunt imunocompromiși, incapabili să respingă transplantul.

Reprezintă un răspuns imun al limfocitelor imunocompetente ale donatorului împotriva țesuturilor gazdei.

Este cea mai importantă problemă în transplantul de celule stem hematopoietice/transplantul medular, dar se poate întâlni și în transplantul hepatic.

GvHD este similară cu mecanismele de respingere a grefei, doar că în acest caz LT ale donatorului recunosc antigenele de histocompatibilitate ale primitorului ca fiind *non-self*.

Ținte principale ale GvHD: piele, ficat, tractul digestiv

GvHD are 4 stadii: I (ușor) → IV (foarte sever)

- **Stadiul I** – prurit cutanat ușor, diaree, enzime hepatice ↑
- **Stadiul IV** – eritrodermie buloasă generalizată și descuamări cutanate, enzime hepatice ↑↑↑, diaree severă și dureri abdominale → deces

Boala grefă contra leucemie

- Boala grefă contra leucemie (GvL) se poate observa la pacienții cu leucemii acute, limfoame maligne, mieloame și tumori solide.
- Celulele imunocompetente ale donatorului atacă și celulele tumorale reziduale ale primitorului, astfel o formă ușoară de GvHD este benefică pentru supraviețuirea pacientului și reducerea riscului de recidivă a procesului malign.

Imunosupresia în transplant

- Scopul principal al imunosupresiei este evitarea declanșării răspunsului aloimun, prin prevenirea activării LT și eliberarea ulterioară de citokine și proliferare celulară

- Imunosupresia este indicată la toți pacienții transplantați

Excepție:

- gemenii monoziгоți
- transplantului de cornee (organ imuno-privilegiat)

- În absența supresiei sistemului imun alogrefele sunt distruse

